

# **EU-GMP-Leitfaden Teil II**

## **Grundlegende Anforderungen für Wirkstoffe zur Verwendung als Ausgangsstoffe**

### **Part II**

#### **Basic Requirements for Active Substances used as Starting Materials**

##### **Anmerkung des Verlags:**

Im November 2000 veröffentlichte die ICH mit der Leitlinie Q7A *Good Manufacturing Practice for Active Pharmaceutical Ingredients* erstmals GMP-Regeln für die Wirkstoffherstellung. Diese Leitlinie wurde 2006 in den EU-GMP-Leitfaden aufgenommen als *Teil II: Mindestanforderungen für Wirkstoffe, die als Ausgangsstoffe eingesetzt werden*.

*Anlage der Bekanntmachung des Bundesministeriums für Gesundheit zu § 2 Nummer 3 der Arzneimittel- und Wirkstoffherstellungsverordnung vom 27. Mai 2015.*

European Commission  
Health and Consumers Directorate-General

Health Systems and Products  
Medicinal Products – Quality, safety and efficacy

Brussels, 13 August 2014  
Ares(2014)2674284

EudraLex  
The Rules Governing Medicinal Products in the European  
Union

Volume 4  
Good Manufacturing Practice for  
Medicinal Products for Human and Veterinary Use

Commission Européenne,  
B-1049 Bruxelles  
Europese Commissie,  
B-1049 Brussel – Belgium.  
Telephone: (32-2) 299 11 11

**Status of the document:**

Revision.

**Reasons for changes:**

A revision to section 1.2 to take into consideration the completed revision of various Annexes to the GMP guide and hence Part I can no longer be followed for active substances used at starting materials. Furthermore, clarification of the relationship between section 17 of this Part II and the forthcoming guidelines on Good Distribution Practices for active substances for medicinal products for human use has been added to section 1.2. An obsolete reference to Annex 20 in section 2.21 has been amended.

**Deadline for coming into operation:**

1 September 2014

**Status des Dokuments:**

Überarbeitung

**Begründung der Änderungen:**

Überarbeitung von Abschnitt 1.2 zwecks Berücksichtigung der kompletten Überarbeitung verschiedener Anhänge zum GMP-Leitfaden; somit kann bei Wirkstoffen und Ausgangsstoffen Teil I nicht länger gefolgt werden. Außerdem wurde Abschnitt 1.2 um eine Klärung der Beziehung zwischen Abschnitt 17 des vorliegenden Teil II und den demnächst erscheinenden Leitlinien für die Gute Vertriebspraxis für Wirkstoffe für Humanarzneimittel erweitert. Ein nicht mehr aktueller Verweis auf Anhang 20 in Abschnitt 2.21 wurde abgeändert.

**Frist für das Inkrafttreten:**

1. September 2014

## Table of Contents

<b>1</b>	<b>Introduction</b> .....	<b>13</b>
1.1	Objective.....	14
1.2	Scope .....	17
<b>2</b>	<b>Quality Management</b> .....	<b>27</b>
2.1	Principles.....	27
2.2	Quality Risk Management.....	31
2.3	Responsibilities of the Quality Unit(s).....	32
2.4	Responsibility for Production Activities.....	36
2.5	Internal Audits (Self-Inspection).....	39
2.6	Product Quality Review .....	40
<b>3</b>	<b>Personnel</b> .....	<b>42</b>
3.1	Personnel Qualifications .....	42
3.2	Personnel Hygiene .....	43
3.3	Consultants .....	45
<b>4</b>	<b>Buildings and Facilities</b> .....	<b>46</b>
4.1	Design and Construction .....	46
4.2	Utilities.....	50
4.3	Water .....	52
4.4	Containment .....	54
4.5	Lighting.....	56
4.6	Sewage and Refuse.....	57
4.7	Sanitation and Maintenance .....	57
<b>5</b>	<b>Process Equipment</b> .....	<b>59</b>
5.1	Design and Construction .....	59
5.2	Equipment Maintenance and Cleaning .....	62
5.3	Calibration .....	67
5.4	Computerized Systems .....	69

<b>6</b>	<b>Documentation and Records</b> .....	<b>73</b>
6.1	Documentation System and Specifications .....	73
6.2	Equipment Cleaning and Use Record.....	78
6.3	Records of Raw Materials, Intermediates, API Labelling and Packaging Materials .....	79
6.4	Master Production Instructions (Master Production and Control Records).....	82
6.5	Batch Production Records (Batch Production and Control Records).....	86
6.6	Laboratory Control Records.....	90
6.7	Batch Production Record Review.....	93
<b>7</b>	<b>Materials Management</b> .....	<b>95</b>
7.1	General Controls .....	95
7.2	Receipt and Quarantine .....	97
7.3	Sampling and Testing of Incoming Production Materials .....	100
7.4	Storage .....	104
7.5	Re-evaluation .....	106
<b>8</b>	<b>Production and In-Process Controls</b> .....	<b>107</b>
8.1	Production Operations .....	107
8.2	Time Limits.....	111
8.3	In-process Sampling and Controls.....	112
8.4	Blending Batches of Intermediates or APIs.....	116
8.5	Contamination Control .....	120
<b>9</b>	<b>Packaging and Identification Labelling of APIs and Intermediates</b> .....	<b>121</b>
9.1	General .....	121
9.2	Packaging Materials .....	122
9.3	Label Issuance and Control .....	123
9.4	Packaging and Labelling Operations .....	126

<b>10</b>	<b>Storage and Distribution</b>	<b>129</b>
10.1	Warehousing Procedures	129
10.2	Distribution Procedures	131
<b>11</b>	<b>Laboratory Controls</b>	<b>133</b>
11.1	General Controls	133
11.2	Testing of Intermediates and APIs	139
11.3	Validation of Analytical Procedures	141
11.4	Certificates of Analysis	141
11.5	Stability Monitoring of APIs	144
11.6	Expiry and Retest Dating	148
11.7	Reserve/Retention Samples	150
<b>12</b>	<b>Validation</b>	<b>152</b>
12.1	Validation Policy	152
12.2	Validation Documentation	154
12.3	Qualification	155
12.4	Approaches to Process Validation	157
12.5	Process Validation Program	162
12.6	Periodic Review of Validated Systems	164
12.7	Cleaning Validation	165
12.8	Validation of Analytical Methods	171
<b>13</b>	<b>Change Control</b>	<b>173</b>
<b>14</b>	<b>Rejection and Reuse of Materials</b>	<b>177</b>
14.1	Rejection	177
14.2	Reprocessing	178
14.3	Reworking	180
14.4	Recovery of Materials and Solvents	182
14.5	Returns	183
<b>15</b>	<b>Complaints and Recalls</b>	<b>185</b>
<b>16</b>	<b>Contract Manufacturers (including Laboratories)</b>	<b>188</b>

<b>17</b>	<b>Agents, Brokers, Traders, Distributors, Repackers, and Relabellers</b> .....	<b>191</b>
17.1	Applicability .....	191
17.2	Traceability of Distributed APIs and Intermediates ...	192
17.3	Quality Management .....	193
17.4	Repackaging, Relabelling and Holding of APIs and Intermediates .....	194
17.5	Stability .....	195
17.6	Transfer of Information .....	195
17.7	Handling of Complaints and Recalls .....	197
17.8	Handling of Returns .....	199
<b>18</b>	<b>Specific Guidance for APIs Manufactured by Cell Culture/Fermentation</b> .....	<b>200</b>
18.1	General .....	200
18.2	Cell Bank Maintenance and Recordkeeping .....	208
18.3	Cell Culture/Fermentation .....	210
18.4	Harvesting, Isolation, and Purification .....	214
18.5	Viral Removal/Inactivation Steps .....	216
<b>19</b>	<b>APIs for Use in Clinical Trials</b> .....	<b>218</b>
19.1	General .....	218
19.2	Quality .....	220
19.3	Equipment and Facilities .....	222
19.4	Control of Raw Materials .....	223
19.5	Production .....	224
19.6	Validation .....	225
19.7	Changes .....	226
19.8	Laboratory Controls .....	226
19.9	Documentation .....	228
<b>20</b>	<b>Glossary</b> .....	<b>229</b>

## Inhaltsverzeichnis

<b>1</b>	<b>Einleitung</b> .....	<b>13</b>
1.1	Zielsetzung.....	14
1.2	Geltungsbereich.....	17
<b>2</b>	<b>Qualitätsmanagement</b> .....	<b>27</b>
2.1	Grundsätze.....	27
2.2	Qualitätsrisikomanagement .....	31
2.3	Verantwortlichkeiten der Qualitäts(sicherungs)ein- heit(en) .....	32
2.4	Verantwortung für Produktionsaktivitäten.....	36
2.5	Interne Audits (Selbstinspektion).....	39
2.6	Produktqualitätsüberprüfungen .....	40
<b>3</b>	<b>Personal</b> .....	<b>42</b>
3.1	Qualifikationen des Personals .....	42
3.2	Personalhygiene.....	43
3.3	Berater .....	45
<b>4</b>	<b>Gebäude und Anlagen</b> .....	<b>46</b>
4.1	Design und Bauart.....	46
4.2	Betriebsmittel .....	50
4.3	Wasser .....	52
4.4	Containment (separate Bereiche) .....	54
4.5	Beleuchtung .....	56
4.6	Abwasser und Abfall.....	57
4.7	Betriebshygiene und Wartung .....	57
<b>5</b>	<b>Prozessausrüstung</b> .....	<b>59</b>
5.1	Design und Bauart.....	59
5.2	Wartung und Reinigung der Ausrüstung .....	62
5.3	Kalibrierung .....	67
5.4	Computergestützte Systeme.....	69



<b>6</b>	<b>Dokumentation und Protokolle.....</b>	<b>73</b>
6.1	Dokumentationssysteme und Spezifikationen.....	73
6.2	Reinigung der Ausrüstung und Protokolle über den Gebrauch .....	78
6.3	Protokolle über Rohmaterialien, Zwischenprodukte, Kennzeichnungs- und Verpackungsmaterialien der Wirkstoffe .....	79
6.4	Muster-Herstellungsanweisungen (Muster-Herstellungs- und Kontrollberichte) .....	82
6.5	Chargenprotokolle (Protokolle über die Chargenherstellung und -prüfung).....	86
6.6	Prüfprotokolle.....	90
6.7	Überprüfung der Chargenprotokolle.....	90
<b>7</b>	<b>Materialmanagement.....</b>	<b>95</b>
7.1	Allgemeine Kontrollen.....	95
7.2	Wareneingang und Quarantäne .....	97
7.3	Probenahme und Prüfung eingehender Materialien für die Produktion .....	100
7.4	Lagerung .....	104
7.5	Nachbewertung.....	106
<b>8</b>	<b>Produktion und Inprozesskontrollen.....</b>	<b>107</b>
8.1	Produktionsaktivitäten .....	107
8.2	Zeitgrenzen .....	111
8.3	Inprozessprobenahme und -kontrollen.....	112
8.4	Mischen (Verschneiden) von Zwischenprodukt- oder Wirkstoffchargen .....	116
8.5	Kontaminationskontrolle .....	120

<b>9</b>	<b>Verpackung und Kennzeichnung zur Identifizierung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten .....</b>	<b>121</b>
9.1	Allgemeine Anforderungen .....	121
9.2	Verpackungsmaterialien .....	122
9.3	Vergabe von Etiketten und Kontrolle .....	123
9.4	Verpackungs- und Kennzeichnungsvorgänge .....	126
<b>10</b>	<b>Lagerung und Vertrieb .....</b>	<b>129</b>
10.1	Lagerverfahren .....	129
10.2	Vertriebsverfahren .....	131
<b>11</b>	<b>Laborkontrollen .....</b>	<b>133</b>
11.1	Allgemeine Kontrollen .....	133
11.2	Prüfung von Zwischenprodukten und Wirkstoffen ..	139
11.3	Validierung von Prüfverfahren .....	141
11.4	Analysenzertifikate .....	141
11.5	Stabilitätsprüfung bei Wirkstoffen .....	141
11.6	Festlegen von Verfalls- und Wiederholungstest- daten .....	148
11.7	Rückhalte-/Rückstellmuster .....	150
<b>12</b>	<b>Validierung .....</b>	<b>152</b>
12.1	Validierungspolitik .....	152
12.2	Validierungsdokumentation .....	154
12.3	Qualifizierung .....	155
12.4	Vorgehensweisen bei der Prozessvalidierung .....	157
12.5	Prozessvalidierungsprogramm .....	162
12.6	Periodische Überprüfung validierter Systeme .....	164
12.7	Reinigungsvalidierung .....	165
12.8	Validierung von Prüfverfahren .....	171
<b>13</b>	<b>Änderungskontrolle (Change Control) .....</b>	<b>173</b>

<b>14</b>	<b>Zurückweisung und Wiederverwendung von Materialien.....</b>	<b>177</b>
14.1	Zurückweisung.....	177
14.2	Aufarbeitung (reprocessing).....	178
14.3	Umarbeitung (reworking).....	180
14.4	Rückgewinnung von Materialien und Lösungsmitteln .....	182
14.5	Rückgaben.....	183
<b>15</b>	<b>Beanstandungen und Rückrufe.....</b>	<b>185</b>
<b>16</b>	<b>Lohnhersteller (einschließlich Labore) .....</b>	<b>188</b>
<b>17</b>	<b>Vertreter, Makler, Händler, Großhändler, Umverpacker und Umetikettierer .....</b>	<b>191</b>
17.1	Anwendbarkeit.....	191
17.2	Rückverfolgbarkeit vertriebener Wirkstoffe und Zwischenprodukte .....	192
17.3	Qualitätsmanagement.....	193
17.4	Umverpackung, Umetikettierung und Lagerung von Wirkstoffen und Zwischenprodukten .....	194
17.5	Stabilität .....	195
17.6	Weitergabe von Informationen .....	195
17.7	Umgang mit Beanstandungen und Rückrufen.....	197
17.8	Umgang mit Rückgaben.....	199
<b>18</b>	<b>Spezifische Anleitung für Wirkstoffe, die mit Hilfe von Zellkulturen/Fermentation hergestellt werden .....</b>	<b>200</b>
18.1	Allgemeine Anforderungen.....	200
18.2	Zellbankwartung und -protokollierung .....	208
18.3	Zellkultur/Fermentation .....	210
18.4	Ernte, Isolierung und Reinigung.....	214
18.5	Schritte zur Virusentfernung und -inaktivierung ....	216

<b>19</b>	<b>Wirkstoffe zur Verwendung in klinischen Prüfungen</b> .....	<b>218</b>
19.1	Allgemeine Anforderungen .....	218
19.2	Qualität .....	220
19.3	Ausrüstung und Anlagen .....	222
19.4	Prüfung von Rohmaterialien .....	223
19.5	Herstellung .....	224
19.6	Validierung .....	225
19.7	Änderungen .....	226
19.8	Prüfung .....	226
19.9	Dokumentation .....	228
<b>20</b>	<b>Glossar</b> .....	<b>229</b>

## 1 Introduction

This guideline was published in November 2000 as Annex 18 to the GMP Guide reflecting the EU's agreement to ICH Q7A and has been used by manufacturers and GMP inspectorates on a voluntary basis. Article 46 (f) of Directive 2001/83/EC and Article 50 (f) of Directive 2001/82/EC; as amended by Directives 2004/27/EC and 2004/28/EC respectively, place new obligations on manufacturing authorisation holders to use only active substances that have been manufactured in accordance with Good Manufacturing Practice for starting materials.

## 1 Einleitung

Diese Leitlinie wurde im November 2000 als Anhang 18 zum GMP-Leitfaden, der die Zustimmung der EU zu dem ICH Q7A Dokument widerspiegelt, veröffentlicht und seither von Herstellern und GMP-Inspektoraten auf freiwilliger Basis genutzt. Artikel 46 (f) der Richtlinie 2001/83/EG und Artikel 50 (f) der Richtlinie 2001/82/EG, geändert durch die Richtlinie 2004/27/EG bzw. 2004/28/EG, legt den Inhabern von Herstellungserlaubnissen als neue Verpflichtung auf, nur noch Wirkstoffe einzusetzen, die im Einklang mit den Regeln der Guten Herstellungspraxis für Ausgangsstoffe hergestellt worden sind.

The directives go on to say that the principles of Good Manufacturing Practice for active substances are to be adopted as detailed guidelines. Member States have agreed that the text of former Annex 18 should form the basis of the detailed guidelines to create Part II of the GMP Guide.

### **1.1 Objective**

These guidelines are intended to provide guidance regarding Good Manufacturing Practice (GMP) for the manufacture of active substances under an appropriate system for managing quality. It is also intended to help ensure that active substances meet the requirements for quality and purity that they purport or are represented to possess.

Die Richtlinien sagen weiterhin aus, dass die Grundsätze der Guten Herstellungspraxis für Wirkstoffe als ausführliche Leitlinien zu übernehmen sind. Die Mitgliedstaaten sind übereingekommen, dass der Text des früheren Anhangs 18 die Basis für die ausführlichen Leitlinien bilden soll, sodass er nunmehr Teil II des GMP-Leitfadens darstellt.

### **1.1 Zielsetzung**

Diese Leitlinien sollen als Anleitung bezüglich der Guten Herstellungspraxis (GMP) für die Herstellung von Wirkstoffen im Rahmen eines geeigneten Qualitätsmanagementsystems dienen. Sie sollen außerdem dabei helfen zu gewährleisten, dass alle Wirkstoffe die Anforderungen an Qualität und Reinheit erfüllen, welche sie zu besitzen vorgeben oder laut Deklaration besitzen sollen.

In these guidelines "manufacturing" includes all operations of receipt of materials, production, packaging, repackaging, labeling, relabelling, quality control, release, storage and distribution of active substances and the related controls. The term "should" indicates recommendations that are expected to apply unless shown to be inapplicable, modified in any relevant annexes to the GMP Guide, or replaced by an alternative demonstrated to provide at least an equivalent level of quality assurance.

The GMP Guide as a whole does not cover safety aspects for the personnel engaged in manufacture, nor aspects of protection of the environment. These controls are inherent responsibilities of the manufacturer and are governed by other parts of the legislation.

In diesen Leitlinien umfasst der Begriff „Herstellen“ alle Abläufe von Warenannahme, Produktion, Verpackungen, Umpacken, Kennzeichnen, Umetikettieren, Qualitätskontrolle, Freigabe, Lagerung und Vertrieb von Wirkstoffen sowie die damit verbundenen Kontrollen. Der Ausdruck „sollen“ weist in diesem Zusammenhang auf Empfehlungen hin, von deren Anwendbarkeit auszugehen ist, es sei denn, sie sind nachweislich nicht anwendbar oder wurden in einem relevanten Anhang des GMP-Leitfadens geändert oder durch eine Alternative ersetzt, die mindestens ein gleichwertiges Maß an Qualitätssicherung gewährleistet.

Der GMP-Leitfaden als Ganzes deckt weder Sicherheitsaspekte bezüglich des an der Herstellung beteiligten Personals noch Umweltschutzaspekte ab. Derartige Kontrollen fallen unter die Eigenverantwortlichkeit des Herstellers und werden durch andere Rechtsvorschriften geregelt.

These guidelines are not intended to define registration requirements or modify pharmacopoeial requirements and do not affect the ability of the responsible competent authority to establish specific registration requirements regarding active substances within the context of marketing/manufacturing authorisations. All commitments in registration documents must be met.

Diese Leitlinien beabsichtigen nicht, Zulassungsanforderungen zu definieren oder Arzneibuchanforderungen zu modifizieren und greifen nicht in die Möglichkeit der zuständigen Behörde ein, spezifische Anforderungen bezüglich der Wirkstoffe im Zusammenhang mit Zulassungen/Herstellungserlaubnissen zu stellen. Sämtliche aus Zulassungsanforderungen hervorgehende Verpflichtungen sind einzuhalten.



**Table 1: Application of this Guide to API Manufacturing**

Type of Manufacturing	Application of this Guide to steps (shown in grey) used in this type of manufacturing				
Chemical Manufacturing	Production of the API Starting Material	Introduction of the API Starting Material into process	Production of Intermediate(s)	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API derived from animal sources	Collection of organ, fluid, or tissue	Cutting, mixing, and/or initial processing	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
API extracted from plant sources	Collection of plant	Cutting and initial extraction(s)	Introduction of the API Starting Material into process	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
Herbal extracts used as API	Collection of plants	Cutting and initial extraction		Further extraction	Physical processing, and packaging
API consisting of comminuted or powdered herbs	Collection of plants and/or cultivation and harvesting	Cutting/ comminuting			Physical processing, and packaging
Biotechnology: fermentation/ cell culture	Establishment of master cell bank and working cell bank	Maintenance of working cell bank	Cell culture and/or fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging
“Classical” Fermentation to produce an API	Establishment of cell bank	Maintenance of the cell bank	Introduction of the cells into fermentation	Isolation and purification	Physical processing, and packaging



Increasing GMP requirements

**Tabelle 1: Anwendung dieses Leitfadens auf die Wirkstoffherstellung**

<b>Herstellungstyp</b>	<b>Anwendung des Leitfadens auf Schritte (grau markiert) des jeweiligen Herstellungstyps</b>				
chemische Herstellung	Produktion des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff (API starting Material)	Einbringen des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff (API starting material) in den Prozess	Produktion von Zwischenprodukt(en)	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
aus tierischen Quellen stammender Wirkstoff	Gewinnung des Organs, der Flüssigkeit oder des Gewebes	Zerlegung, Mischen und/oder initiale Verarbeitung	Einbringen des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff (API starting material) in den Prozess	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
aus pflanzlichen Quellen extrahierter Wirkstoff	Gewinnung der Pflanzen	Zerlegung und initiale Extraktion(en)	Einbringen des Ausgangsstoffs für den Wirkstoff (API starting Material) zum Prozess	Isolierung und Reinigung	Physikalische Verarbeitung und Verpackung
als Wirkstoff verwendete Kräutereextrakte	Gewinnung der Pflanzen	Zerschneiden und initiale Extraktion(en)	–	weitere Extraktion	physikalische Verarbeitung und Verpackung
aus zerkleinerten oder pulverisierten Kräutern bestehender Wirkstoff	Gewinnung der Pflanzen und/oder Anbau und Ernte	Zerschneiden/ Zerkleinerung	–	–	physikalische Verarbeitung und Verpackung
Biotechnologie: Fermentation/ Zellkultur	Anlegen einer Masterzellbank und einer Arbeitszellbank	Pflege der Arbeitszellbank	Zellkultur und/oder Fermentation	Isolierung und Reinigung	physikalische Verarbeitung und Verpackung
„klassische“ Fermentation zur Wirkstoffherstellung	Anlegen einer Zellbank	Pflege der Zellbank	Zugabe der Zellen zur Fermentation	Isolierung und Reinigung	Physikalische Verarbeitung und Verpackung



## **2 Quality Management**

### **2.1 Principles**

**2.10** Quality should be the responsibility of all persons involved in manufacturing.

**2.11** Each manufacturer should establish, document, and implement an effective system for managing quality that involves the active participation of management and appropriate manufacturing personnel.

**2.12** The system for managing quality should encompass the organisational structure, procedures, processes and resources, as well as activities necessary to ensure confidence that the API will meet its intended specifications for quality and purity. All quality related activities should be defined and documented.

## **2 Qualitätsmanagement**

### **2.1 Grundsätze**

**2.10** Alle an der Herstellung beteiligten Personen sollten für die Qualität verantwortlich sein.

**2.11** Jeder Hersteller sollte ein effektives Qualitätsmanagementsystem erstellen, dokumentieren und umsetzen, an dem das Management und das entsprechende Herstellungspersonal aktiv beteiligt sind.

**2.12** Das Qualitätsmanagementsystem sollte die Organisationsstruktur, Verfahren, Prozesse und Ressourcen sowie alle Aktivitäten umfassen, die notwendig sind, um sicherzustellen, dass der Wirkstoff die vorgesehenen Spezifikationen für Qualität und Reinheit erfüllt. Alle qualitätsrelevanten Aktivitäten sollten definiert und dokumentiert werden.

## **14 Rejection and Re-Use of Materials**

### **14.1 Rejection**

**14.10** Intermediates and APIs failing to meet established specifications should be identified as such and quarantined. These intermediates or APIs can be reprocessed or reworked as described below. The final disposition of rejected materials should be recorded.

## **14 Zurückweisung und Wiederverwendung von Materialien**

### **14.1 Zurückweisung**

**14.10** Zwischenprodukte und Wirkstoffe, die festgelegte Spezifikationen nicht erfüllen, sollten als solche ausgewiesen und unter Quarantäne gestellt werden. Diese Zwischenprodukte oder Wirkstoffe können wie nachstehend beschrieben aufgearbeitet oder **umgearbeitet** werden. Die endgültige Verfügung über zurückgewiesene Materialien sollte dokumentiert werden.

## 14.2 Reprocessing

**14.20** Introducing an intermediate or API, including one that does not conform to standards or specifications, back into the process and reprocessing by repeating a crystallization step or other appropriate chemical or physical manipulation steps (e.g., distillation, filtration, chromatography, milling) that are part of the established manufacturing process is generally considered acceptable. However, if such reprocessing is used for a majority of batches, such reprocessing should be included as part of the standard manufacturing process.

## 14.2 Aufarbeitung (reprocessing)

**14.20** Ein Zwischenprodukt oder einen Wirkstoff, einschließlich eines solchen das/der den Standards oder Spezifikationen nicht entspricht, wieder in den Prozess zurückzuführen und eine Aufarbeitung vorzunehmen durch Wiederholung eines Kristallisationsschrittes oder anderer geeigneter chemischer oder physikalischer Manipulationsschritte (z.B. Destillation, Filtration, Chromatographie, Mahlen), die Teil des festgelegten Herstellungsprozesses sind, wird generell als zulässig angesehen. Wird eine derartige Aufarbeitung jedoch bei einer Mehrzahl der Chargen angewandt, sollte sie zum Bestandteil des standardmäßigen Herstellungsprozesses gemacht werden.